

PHARMACEUTICAL COMPOSITION

Patent number: JP9071534
Publication date: 1997-03-18
Inventor: ISHIDA AKIHIKO; HONMA KOICHI; TANIFUJI
MICHIHISA; NISHIYAMA NOBUAKI; OKUMURA
FUMIKAZU
Applicant: TANABE SEIYAKU CO
Classification:
- International: A61K31/50; A61K31/50; C07D237/14; C07D401/12;
C07D403/12; C07D405/12; C07D409/12
- european:
Application number: JP19960164798 19960625
Priority number(s): JP19950159261 19950626; JP19960164798 19960625

[Report a data error here](#)

Abstract of JP9071534

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a pharmaceutical composition having excellent nephritis remedying action and/or endotoxin shock protecting action. **SOLUTION:** This composition contains an indane derivative of formula (R<1> is a lower alkyl, a lower alkenyl, etc.; R<2> is H or a lower alkyl; X is carbonyl or thioacarbonyl; Alk is single bond or a lower alkylene; the dotted line represents the presence or absence of a double bond) or its salt as an active component. It can be administered by oral or parenteral administration at a dose of 1-300mg/kg, preferably 3-100mg/kg for oral administration and 0.01-50mg/kg, preferably 0.1-20mg/kg for parenteral administration. The agent is effective for the prevention and treatment of nephritis such as glomerular nephritis, immunoglobulin A nephropathy, nephrotic syndrome, lupus erythematosus nephritis, etc., and the prevention and treatment of endotoxin shock in a patient of grave infection with Gram-negative bacteria. It has little side action on circulatory system such as the influence on pulse rate and blood pressure.

Data supplied from the esp@ccenet database - Worldwide

<http://v3.espacenet.com/textdoc?DB=EPDOC&IDX=JP9071534&F=8>

29.09.2005

(10) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-71534

(43) 公開日 平成9年(1997)3月18日

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	片内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/50	ACV		A 6 1 K 31/50	ACV
	AED			AED
// C 0 7 D 237/14			C 0 7 D 237/14	
401/12	2 8 7		401/12	2 8 7
403/12	2 3 7		403/12	2 3 7

審査請求 未請求 請求項の数19 O L (全 28 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-164798

(22) 出願日 平成8年(1996)6月25日

(31) 優先権主張番号 特願平7-159261

(32) 優先日 平7(1995)6月26日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000002958

田辺製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号

(72) 発明者 石田 昭彦

埼玉県浦和市常盤10-16-1-415

(72) 発明者 本間 光一

東京都板橋区大山東町14-1-219

(72) 発明者 谷藤 道久

埼玉県浦和市鹿手袋4-28-28-201

(72) 発明者 西山 信右

埼玉県大宮市堀の内町1-606

(74) 代理人 弁理士 笑福 繁夫

最終頁に続く

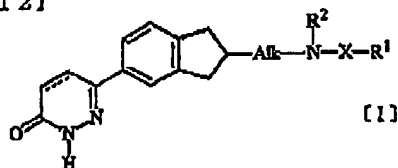
(54) 【発明の名称】 医薬組成物

(57) 【要約】

【課題】 腎炎の予防・治療薬及び／又はエンドトキシンショックの予防・治療薬として有用である医薬組成物を提供する。

【解決手段】 一般式〔I〕

【化12】



(式中、R¹ は低級アルキル基、低級アルケニル基等、R² は水素原子又は低級アルキル基、Xはカルボニル基又はチオカルボニル基、A 1 kは単結合手又は低級アルキレン基、点線は二重結合の存在又は不存在を表す。)で示されるインダン誘導体又はその薬理的に許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物。

(2)

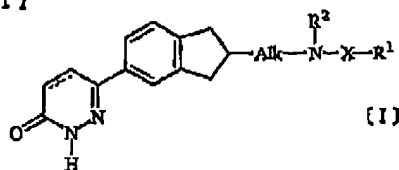
特開平9-71534

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I)

【化1】



(式中、R¹ は置換基を有していてもよいアリール基、低級アルキル基、炭素数3～6のシクロアルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルケニル基、フェニル置換低級アルケニル基、異項原子として窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含み置換基を有していてもよい単環又は二環式複素芳香環式基、異項原子として窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含み置換基を有していてもよい単環又は二環式複素芳香環式基置換低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、フェノキシ基、低級アルキルアミノ基、低級アルケニルアミノ基、フェニルアミノ基或いは低級アルケニルオキシ基を表し、R² は水素原子又は低級アルキル基を表し、Xはカルボニル基又はチオカルボニル基を表し、Alkは単結合手又は低級アルキレン基を表し、点線は二重結合の存在又は不存在を表す。)で示されるインダン誘導体又はその薬理的に許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物。

【請求項2】 置換基を有していてもよいアリール基が、低級アルコキシ基、フェニル置換低級アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、低級アルキル基及びジ低級アルキルアミノ基から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよいフェニル基；ハロゲン低級アルキル基がトリフルオロメチル基；フェニル置換低級アルケニル基がステリル基；異項原子として窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含み置換基を有していてもよい単環又は二環式複素芳香環式基が低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、水酸基、メルカプト基、シアノ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ハロゲン原子、フェノキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルキルカルボニル基、カルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基から選ばれる1～4個の基で置換されていてもよい、ヒリジル基、フリル基、チエニル基、ピラジリル基、ヒリミジリル基、キノリル基又はイソキノリル基；異項原子として窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含み置換基を有していてもよい単環又は二環式複素芳香環式基置換低級アルキル基がヒリジリルメチル基；置換基を有していてもよい低級アルコキシ基がフェニル基で置換されていてもよい低級アルコキシ基である請求項1記載の医

2

薬組成物。

【請求項3】 R¹ が低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、水酸基、メルカプト基、シアノ基、アミノ基、置換アミノ基、ハロゲン原子、フェノキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルキルカルボニル基、カルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよいヒリジル基；ヒリジル低級アルキル基；低級アルキル基；炭素数3～6のシクロアルキル基；低級アルケニル基；又は低級アルコキシ基である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項4】 R¹ が低級アルキル基、低級アルキルアミノ基及びアミノ基から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよいヒリジル基、低級アルキル基、低級アルケニル基又は低級アルコキシ基である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項5】 R¹ がメチル基、メチルアミノ基及びアミノ基から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよいヒリジル基である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項6】 R² が水素原子である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項7】 R² が低級アルキル基である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項8】 Xがカルボニル基である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項9】 Alkが低級アルキレン基である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項10】 点線が二重結合の存在を表す請求項1記載の医薬組成物。

【請求項11】 R¹ が低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、水酸基、メルカプト基、シアノ基、アミノ基、置換アミノ基、ハロゲン原子、フェノキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルキルカルボニル基、カルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよいヒリジル基；ヒリジル低級アルキル基；低級アルキル基；炭素数3～6のシクロアルキル基；低級アルケニル基；又は低級アルコキシ基、Xがカルボニル基である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項12】 R¹ が低級アルキル基、低級アルキルアミノ基及びアミノ基から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよいヒリジル基、低級アルキル基、低級アルケニル基又は低級アルコキシ基、Xがカルボニル基、Alkが低級アルキレン基、点線が二重結合の存在を表す請求項1記載の医薬組成物。

【請求項13】 R¹ が低級アルキル基、低級アルキルアミノ基及びアミノ基から選ばれる1ないし2個の置換

(3)

特開平9-71534

3

基を有していてもよいピリジル基、低級アルキル基、低級アルケニル基又は低級アルコキシ基、 R^2 が水素原子、Xがカルボニル基、Alkが低級アルキレン基、点線が二重結合の存在を表す請求項1記載の医薬組成物。

【請求項14】 R^1 がメチル基、メチルアミノ基及びアミノ基から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよいピリジル基、 R^2 が水素原子、Xがカルボニル基、Alkが低級アルキレン基、点線が二重結合の存在を表す請求項1記載の医薬組成物。

【請求項15】 2-〔2-〔ピリジン-3-イルカルボニルアミノ〕エチル〕-5-〔ピリジン-3(2H)-オン-6-イル〕インダン又はその薬理的に許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物。

【請求項16】 医薬組成物が腎炎の予防・治療薬及び/又はエンドトキシンショック保護作用薬である請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14又は15記載の医薬組成物。

【請求項17】 医薬組成物が腎炎の予防・治療薬である請求項16記載の医薬組成物。

【請求項18】 医薬組成物が糸球体腎炎の予防・治療薬である請求項16記載の医薬組成物。

【請求項19】 医薬組成物がイムノグロブリンA腎症、ネフローゼ症候群及び/又はループス腎炎の予防・治療薬である請求項16記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、腎炎の予防・治療薬及び/又はエンドトキシンショック保護作用薬として有用な医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】特開昭63-23853号公報には、6-〔2-ベンゼンスルホンアミド-インダン-5-イル〕-4,5-ジヒドロ-ピリダジン-3(2H)-オン等のベンゼンスルホンアミドインダン化合物が抗血栓作用を示していることが開示されている。また、WO92/15558号には、6-〔2-〔4-クロロフェニル〕スルホニルアミノメチル〕インダン-5-イル〕-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン等のベンゼンスルホンアミノアルキルインダン誘導体がトロンボキサンA₂拮抗作用を有することが開示されている。

【0003】一方、エンドトキシンは血小板の凝集、白血球の活性化のほか、気管支収縮、胃腸粘膜の損傷、心機能抑制、腎機能低下などをおこし、腎、肺、肝など重要な臓器に障害をひき起こすことが知られている。従来、グラム陰性菌の重症感染症患者に発症するエンドトキシンショックの治療薬として、ステロイドホルモン、アプロチニン(アプロテナーゼ阻害薬)、ドブタミン(強心薬)等が用いられている。

【0004】また、腎炎の治療薬として、従来、アレド

4

ニゾロン(ステロイド剤)、シクロフォスファミド(免疫抑制剤)、ジピリダモール、ジラゼパ(抗血小板薬)、ヘパリン(抗凝固剤)等が用いられている。

【0005】

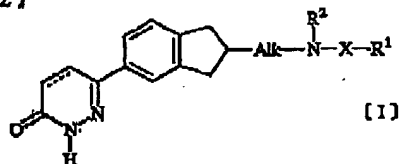
【発明が解決しようとする課題】本発明は、優れた腎炎治療作用及び/又はエンドトキシンショック保護作用を有する新規インダン誘導体を有効成分とする医薬組成物を提供するものである。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明は一般式〔I〕

【0007】

【化2】



〔I〕

【0008】(式中、 R^1 は置換基を有していてもよいアリール基、低級アルキル基、炭素数3〜6のシクロアルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルケニル基、フェニル置換低級アルケニル基、異項原子として窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含む置換基を有していてもよい単環又は二環式複素芳香環式基、異項原子として窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含む置換基を有していてもよい単環又は二環式複素芳香環式基置換低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、フェノキシ基、低級アルキルアミノ基、低級アルケニルアミノ基、フェニルアミノ基或いは低級アルケニルオキシ基を表し、 R^2 は水素原子又は低級アルキル基を表し、Xはカルボニル基又はチオカルボニル基を表し、Alkは単結合手又は低級アルキレン基を表し、点線は二重結合の存在又は不存在を表す。)で示されるインダン誘導体又はその薬理的に許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物に関する。

【0009】

【発明の実施の形態】本発明の有効成分であるインダン誘導体〔I〕又はその薬理的に許容しうる塩は優れた腎炎治療作用及び/又はエンドトキシンショック保護作用を有し、腎炎の予防・治療薬及び/又はエンドトキシンショック保護作用薬、とりわけ、腎炎の予防・治療薬として有用である。

【0010】本発明の有効成分であるインダン誘導体〔I〕において、置換基を有していてもよいアリール基としては、例えば、低級アルコキシ基、フェニル置換低級アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、低級アルキル基及びジ低級アルキルアミノ基から選ばれる1〜3個の基で置換されていてもよいフェニル基があげられ、ハロゲン低級アルキル基としては、例えばトリフルオロメチル基があげられる。

(4)

特開平9-71534

5

フェニル置換低級アルケニル基としては、例えば、スチリル基があげられる。異項原子として窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含む置換基を有していてもよい単環又は二環式複素芳香環式基としては、例えば、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、水酸基、メルカプト基、シアノ基、アミノ基、置換アミノ基（例えば、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基）、ハロゲン原子、フェノキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルキルカルボニル基、カルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基から選ばれる1〜4個の基で置換されていてもよい、ビリジル基、フリル基、チエニル基、ピラジル基、ピリミジル基、キノリル基、イソキノリル基等があげられ、異項原子として窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含む置換基を有していてもよい単環又は二環式複素芳香環式基置換低級アルキル基としては、例えばビリジルメチル基があげられる。置換基を有していてもよい低級アルコキシ基としては、例えばフェニル基で置換されていてもよい低級アルコキシ基があげられる。

【0011】本発明の有効成分であるインゲン誘導体(I)のうち、好ましい化合物群としては、例えば、次のような特徴を有する化合物から成る群があげられる。

【0012】(1A) R¹ が低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、水酸基、メルカプト基、シアノ基、アミノ基、置換アミノ基（例えば、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基）、ハロゲン原子、フェノキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルキルカルボニル基、カルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよいビリジル基；ビリジル低級アルキル基；低級アルキル基；炭素数3〜6のシクロアルキル基；低級アルケニル基；又は低級アルコキシ基。

【0013】(1B) R¹ が低級アルキル基、低級アルキルアミノ基及びアミノ基から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよいビリジル基；低級アルキル基；低級アルケニル基；又は低級アルコキシ基。

【0014】(1C) R¹ がメチル基、メチルアミノ基及びアミノ基から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよいビリジル基。

【0015】なお、R¹ の「置換基を有していてもよいビリジル基」において、ビリジン環上の置換基の置換位置及び部分構造：-X-との結合位置に特に制限は無いが、好ましい例としては、ビリジン環上の3位で部分構造：-X-と結合したもの、即ち、置換又は非置換ビリジン-3-イル基があげられる。また、置換基を有するビリジル基である場合の好ましい例としてはビリジン環

6

の2位もしくは4位モノ置換又は2, 4-ジ置換ビリジン-3-イル基があげられる。これらのうち、より好ましい例としては、非置換ビリジン-3-イル基又は2位置換ビリジン-3-イル基があげられる。

【0016】別の好ましい化合物群としては、例えば、次のような特徴を有する化合物から成る群があげられる。

【0017】(2) Xがカルボニル基。

【0018】さらに別の好ましい化合物群としては、例えば、次のような特徴を有する化合物から成る群があげられる。

【0019】(3) A1kが低級アルキレン基。

【0020】さらに別の好ましい化合物群としては、例えば、次のような特徴を有する化合物から成る群があげられる。

【0021】(4) 点線が二重結合の存在を表す。

【0022】さらに、とりわけ好ましい化合物群として、例えば、上記(1A)と(2)の特徴を兼ね備えた化合物から成る群をあげることができる。

【0023】とりわけ好ましい別の化合物群として、例えば、上記(2)と(4)の特徴を兼ね備えた化合物から成る群をあげることができる。

【0024】より好ましい化合物群として、例えば、上記(1B)、(2)、(3)及び(4)の特徴を兼ね備えた化合物から成る群をあげることができる。

【0025】特に好ましい化合物群として、例えば、上記(1C)、(2)、(3)及び(4)の特徴を兼ね備えた化合物から成る群をあげることができる。

【0026】インゲン誘導体(I)には、不斉炭素原子に基づく2種の光学異性体が存在し得るが、本発明はこれら光学異性体及びその混合物をいずれも含むものである。

【0027】また、インゲン誘導体(I)は、遊離の形でまたその薬理的に許容しうる塩の形で医薬用途に用いることができる。薬理的に許容しうる塩としては、塩酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩等の無機酸塩又は酢酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩があげられる。

【0028】さらに、本発明の有効成分であるインゲン誘導体(I)及びその薬理的に許容しうる塩は、その分子内塩、付加塩、溶媒和物あるいは水和物等をいずれも含むものと解釈されるべきである。

【0029】本発明の有効成分であるインゲン誘導体(I)又はその薬理的に許容しうる塩は、経口的にも非経口的（例えば、静脈内、筋肉内、皮下）にも投与することができ、経口もしくは非経口投与に適した医薬担体と共に、医薬製剤として用いることができる。また医薬製剤は、錠剤、カプセル剤、散剤の如き固形製剤であってもよく、溶液、懸濁液、乳液の如き液体製剤であってもよい。かかる医薬担体としては、例えば、結合剤(シ

(5)

特開平9-71534

7

ロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガント、ポリビニルピロリドン等)、賦形剤(乳糖、砂糖、コーンスターチ、リン酸カリウム、ソルビット、グリシン等)、溶剤(ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ等)、崩壊剤(バレイショデンプン等)又は湿潤剤(ラウリル硫酸ナトリウム等)等使用なものをいずれも使用できる。更に経口投与する場合には、例えば、注射用蒸留水、生理的食塩水、ブドウ糖水溶液等を用いて注射剤や点滴注射剤の形で用いることができる。

【0030】投与量は、患者の年齢・体重・状態あるいは疾患の程度により異なるが、通常1日当たりの投与量は、経口投与の場合には、1~300mg/kg、とりわけ3~100mg/kg、経口投与の場合には、0.01~50mg/kg、とりわけ0.1~20mg/kgであるのが好ましい。

【0031】本発明の医薬組成物は、とりわけ腎炎の予防・治療薬及び/又はエンドトキシンショック保護作用薬として好適に用いることができる。

【0032】すなわち、本発明の有効成分であるインゲン誘導体(I)及びその薬理的に許容しうる塩は、心拍数、血圧に与える影響が少ない等、循環系に対する副作用も少なく、さらに優れた腎炎の予防・治療作用及び/又はエンドトキシンショック保護作用を有する。例えば、後記実施例に記載した通り、本発明の有効成分は、糸球体腎炎を惹起したラットに投与した場合、対照に比べ、低位に尿中蛋白排泄率を抑制させる。

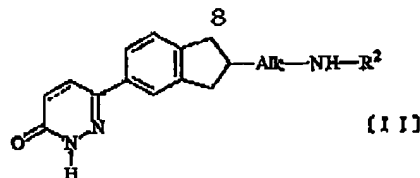
【0033】また、本発明の有効成分であるインゲン誘導体(I)及びその薬理的に許容しうる塩は、毒性が低く、例えば、本発明の有効成分である2-(2-(2-メチルピリジン-3-イルカルボニルアミノ)エチル)-5-(ピリダジン-3(2H)-オン-6-イル)インゲンを300mg/kgの投与量でマウスに経口投与し、3日間観察しても、死亡例は認められなかった。

【0034】このため、本発明の医薬組成物は腎炎(例えば、糸球体腎炎、免疫グロブリンA(IgA)腎症、ネフローゼ症候群、ループス腎炎等)の予防・治療薬として有用である。また、エンドトキシン誘発マウスに投与した場合、対照に比べ、生存率を向上させる。このため本発明の医薬組成物はグラム陰性菌の重症感染症患者に発症するエンドトキシンショックの予防・治療薬として有用である。

【0035】(A)本発明の有効成分であるインゲン誘導体(I)又はその薬理的に許容しうる塩は、例えば一般式(I I)

【0036】

【化3】

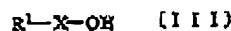


(I I)

【0037】(式中、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物又はその塩と一般式(I I I)

【0038】

10 【化4】

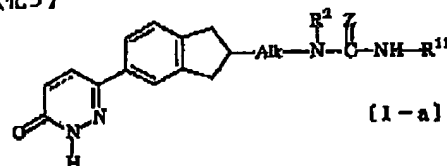


【0039】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物、その塩又はその反応性誘導体を反応させ、所望により薬理的に許容しうる塩とすることにより製造することができる。

【0040】(B)本発明の有効成分であるインゲン誘導体(I)のうち、一般式(I-a)

【0041】

【化5】



(I-a)

【0042】(式中、R¹¹は低級アルキル基、低級アルケニル基又はフェニル基、Zは酸素原子又は硫黄原子を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物又はその薬理的に許容しうる塩は、原料化合物

【I I】と一般式(I V)

【0043】

【化6】

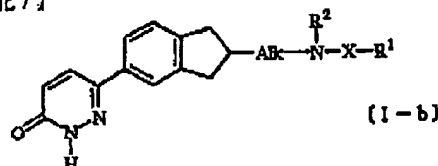


【0044】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物を反応させ、所望により薬理的に許容しうる塩とすることにより製造することもできる。

【0045】(C)本発明の有効成分であるインゲン誘導体(I)のうち、点線が二重結合の存在を表す化合物、即ち一般式(I-b)

【0046】

【化7】



(I-b)

【0047】(但し、記号は前記と同一意味を有する)

50 る。)で示される化合物又はその薬理的に許容しうる塩

(6)

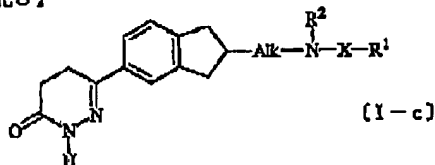
特開平9-71534

9

は、インゲン誘導体〔I〕のうち、点線が二重結合の不存在を表す化合物、即ち一般式〔I-c〕

【0048】

【化8】



【0049】(式中、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物を酸化し、所望により断片的に許容しうる塩とすることにより、製することもできる。

【0050】上記製法(A)において、化合物〔I I〕又はその塩を用いて化合物〔I〕を製する場合、反応は、通常の溶媒(例えば、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド等)の存在下、適当な溶媒(例えば、ジメチルホルムアミド等)中に実施することができる。

【0051】化合物〔I I〕の塩としては、塩酸等の無機酸との塩、コハク酸等の有機酸との塩等使用の塩を用いることができる。

【0052】化合物〔I I I〕の塩としては、アルカリ金属塩、有機アミン塩等使用の塩を用いることができる。これらの塩は化合物〔I I〕との反応に際しては、予め遊離の化合物として反応に供することが好ましい。

【0053】また、製法(A)において、化合物〔I I I〕の反応性誘導体を用いて化合物〔I〕を製する場合、反応は、適当な溶媒(例えば、クロロホルム等)中、脱酸素剤(例えば、炭酸アルカリ金属等)の存在又は非存在下で適宜実施することができる。

【0054】反応性誘導体としては、例えば、酸ハライド(ハロゲンオキ酸エステルを含む)、混酸無水物、活性エステル等、縮合に常用されるものをいずれも用いることができる。

【0055】製法(B)において、化合物〔I I〕と化合物〔I V〕の反応は、常法に従い、例えば化合物〔I I〕と化合物〔I V〕を溶媒(例えば、2-メトキシエタノール等)中又は無溶媒で混合することにより容易に実施することができる。

【0056】製法(C)における酸化は常法に従って行うことができ、例えば、適当な溶媒(例えば、水等)中、化合物〔I-c〕を塩基性条件下3-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウムで処理するか、又は、酸性条件下、炭化水素-酢酸中ジメチルスルホキシドを用いて酸化還元的に反応させるか、あるいは、臭素、塩素等でハロゲン化した後、直ちに脱ハロゲン化水素反応に付すことにより好適に行うことができる。

【0057】なお、反応において、原料化合物〔I I〕又は〔I-c〕として光学活性体を用いれば、ラセミ化することなく対応する光学活性のインゲン誘導体

10

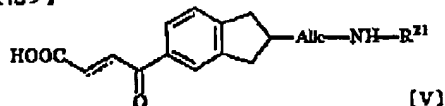
〔I〕、〔I-a〕又は〔I-b〕を得ることができる。

【0058】原料化合物〔I I〕のうち、R²が水素原子、Alkが単結合手、点線が二重結合の不存在を表す化合物は特開昭63-23853号公報に記載されているが、それ以外の化合物は新規化合物であり、一般式〔V〕

【0059】

【化9】

10



【0060】(式中、R²¹は水素原子又は低級アルキル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物とヒドラジンを反応させ、R²¹が水素原子を表す場合、所望により更にアミノ基を例えば、対応するアルデヒド化合物と、水素化ホウ素ナトリウム(NaBH₄)の如き適当な還元剤の存在下で還元的アルキル化反応に付す等の方法でアルキル化し、また点線が二重結合の不存在を表す場合、所望により更に(C)法と同様にして酸化することにより製することができる。

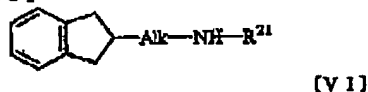
【0061】上記反応において、化合物〔V〕とヒドラジンの反応は、適当な溶媒(例えば、酢酸等)中、または溶媒の非存在下で適宜実施することができる。

【0062】原料化合物〔V〕は、例えば、要すれば一般式〔V I〕

【0063】

30

【化10】

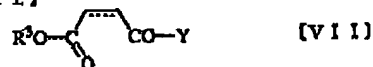


【0064】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物のアミノ基を保護した後、該化合物に一般式〔V I I〕

【0065】

【化11】

40



【0066】(但し、R³はエステル残基を表し、Yはハロゲン原子を表す。)で示される化合物を反応させ、その後エステル残基及び/又は保護基を除去する方法、或いは後述の製造例記載の方法により製することができる。

【0067】本明細書において、低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、ter

50

(7)

特開平9-71534

11

12

ト-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、n-ヘキシル基等の炭素数1~6、好ましくは1~4、とりわけ1~3のものがあげられ、低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基等の炭素数1~6、とりわけ1~4のものがあげられ、低級アルキレン基としては、例えばメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基等の炭素数1~10、好ましくは1~6、とりわけ1~4のものがあげられ、低級アルケニル基としては、例えばビニル基、1-プロペニル基、アリル基、1-メチルアリル基、1又は2又は3-ブテニル基、1又は2又は3又は4-ペンテニル基、1又は2又は3又は4又は5-ヘキセニル基等の炭素数2~7、とりわけ2~5のものがあげられる。

【0068】本明細書において、置換アミノ基とは、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基、N-低級アルキル-N-低級アルコキシカルボニルアミノ基、N-低級アルキル-N-カルバモイルアミノ基、N-低級アルキル-N-チオカルバモイルアミノ基（当該カルバモイル基もしくはチオカルバモイル基中の窒素原子はさらに1ないし2個の低級アルキル基で置換されていてもよい）、低級アルキルカルバモイル基をいずれも含み、さらにピロリジノ基、ピペリジノ基、パーヒドロアゼピン-1-イル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ピペラジノ基（当該ピペラジノ基の4位窒素原子はさらに低級アルキル基、低級アルケニル基、アシル基、アリール基等で置換されていてもよい）の如き窒素原子上の2個の置換基が互いに末端で結合して環構造を形成しているものをも含む。

【0069】アシル基としては、例えばホルミル基；アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ヒバロイル基、ヘキサノイル基等の炭素数2~7、好ましくは2~4の低級アルキルカルボニル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数2~7、好ましくは2~4の低級アルコキシカルボニル基等があげられる。

【0070】また、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキレン基、低級アルケニル基には、直鎖及び分岐鎖のものが含まれる。

【0071】

【作用】

$$\text{蛋白排泄抑制率 (\%)} = 100 - \frac{\text{投与群の蛋白排泄量} - \text{正常群の蛋白排泄量}}{\text{対照群の蛋白排泄量} - \text{正常群の蛋白排泄量}} \times 100$$

【0076】結果は第2表記載の通りである。第2表から明らかな通り、投与群の蛋白排泄は、抑制率約60~99%もの高率で抑制された。

* 実験例1

（エンドトキシンにより誘発されるマウス致死に対する保護作用）約24時間絶食させたddY系雄性マウス（1群：10匹）に、0.25%カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC）水溶液に溶解又は懸濁した検体を経口投与（100mg/kg）した。30分後、生理食塩水に溶解した大腸菌由来エンドトキシン（リボポリサッカライド）を100mg/10ml/kg腹腔内投与した。CMC水溶液を経口投与した対照群の生存率が20%になった時点（エンドトキシン投与後、約20時間後）で検体投与群の生存率を求めた。結果は第1表記載の通りである。

【0072】

【表1】

第1表

投与化合物 ^{a)} 【製造例No.】	生存率 (%)
11	100
12	90
18	80
22	70
25	80
35	80
37	60

^{a)} 後記製造例で得た生成物を投与化合物として実験例に供した。

【0073】実験例2

（ラット糸状体腎炎に対する作用）WKY系ラットより得た腎糸球体基底膜断片をアジュバントとともに、家兎に数回免疫し、その後全血してネフروتキシン血清（NTS）を得た。このNTSを生理食塩水で50倍に希釈し、8週齢の雄性WKYラットに体重1kgあたり2.5mlを1回静注して腎炎を惹起させた。正常群には同量の生理的食塩水を腹腔内投与した。

【0074】実験は1群を6匹とし、検体化合物を少量のTween80（ナカライテスク社製）を用いて精製水に懸濁し、30mg/kg/10mlの用量を、1日2回、8日間連続経口投与した。正常群及び対照群には同量の精製水を経口投与した。7日目にラットを代謝ケージに入れ、24時間尿を採取して、スルホサリチル酸法により尿中蛋白質濃度を測定し、蛋白排泄量（mg/日）を求め、次式により蛋白排泄抑制率を計算した。

【0075】

【数1】

* 【0077】

【表2】

※50

13
第2表

換体化合物 ^{*)} (製造例No.)	抑制率 (%)
40	72.4
48	80.3
60	58.5
63	81.6
105	60.2
106	81.0
109	67.4
110	91.8
127	93.0
129	98.9
148	88.9
160	83.2

^{*)} 後記製造例で得た生成物を換体化合物として実験例に供した。

【0078】

【製造例】

製造例1

2-(N-メトキシカルボニル-N-プロピルアミノ)-5-[4,5-ジヒドロピリダジン-3(2H)-オン-6-イル]インダン13.16gのクロロホルム溶液130mlにヨードトリメチルシラン9mlを加え、2時間加熱還流する。冷却後、アンモニア水を加え、有機層を分取し、水洗、乾燥後、溶媒を留去する。得られた粗結晶をアセトンから再結晶することにより、2-プロピルアミノ-5-[4,5-ジヒドロピリダジン-3(2H)-オン-6-イル]インダン7.78gを得る。

【0079】m. p. : 146-148℃

製造例2

2-アミノ-5-[4,5-ジヒドロピリダジン-3(2H)-オン-6-イル]インダン8.02gを25%炭化水素-酢酸溶液70mlに懸濁し、氷冷下、ジメチルスルホキシド2.96gを加え室温で1.5時間撹拌する。次いで反応液にジエチルエーテル140mlを加え、析出する結晶をろ取し、メタノールより再結晶することにより、2-アミノ-5-[ピリダジン-3(2H)-オン-6-イル]インダン・炭化水素酸塩8.55gを得る。

【0080】m. p. : >300℃

製造例3

2-プロピルアミノ-5-[4,5-ジヒドロピリダジ

(8)

特開平9-71534

14

ン-3(2H)-オン-6-イル]インダンを製造例2と同様に処理して、2-プロピルアミノ-5-[ピリダジン-3(2H)-オン-6-イル]インダンを得る。

【0081】m. p. : 137-139℃

製造例4

(1) メチルヒドロジェンスクシナート48.3gのジクロロエタン溶液(840ml)にオキサリルクロリド46.4g及びジメチルホルムアミド2滴を加え、室温で5時間撹拌する。次いで、氷冷下、この反応混合物に2-(アセチルアミノメチル)インダン34.6gのジクロロエタン溶液(280ml)及び無水塩化アルミニウム97.6gを加える。1時間撹拌後、反応液を氷水中に注ぐ。有機層を分取、水洗、乾燥後、溶媒を留去することにより、2-(アセチルアミノ)メチル-5-(3-メトキシカルボニルプロピオニル)インダン51.8gを得る。

【0082】m. p. : 139-140℃

(2) 本品51.8gを10規定塩酸(800ml)に懸濁し、終夜加熱還流する。反応液を濃縮し、放冷後、析出する結晶(48.5g)をろ取する。これを酢酸300mlに懸濁し、ヒドラジン1水和物30gを加え、4時間加熱還流する。冷却後、ジエチルエーテルを加え、析出する結晶をろ取する。得られた結晶を水に懸濁し、10%水酸化ナトリウム水溶液でpH9とした後、クロロホルムで抽出する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をメタノールから再結晶することにより、2-アミノメチル-5-[4,5-ジヒドロピリダジン-3(2H)-オン-6-イル]インダン35.3gを得る。

【0083】m. p. : 170-171℃

(3) 2-アミノメチル-5-[4,5-ジヒドロピリダジン-3(2H)-オン-6-イル]インダン4.90gを酢酸20mlに懸濁し、30%炭化水素-酢酸50ml及びジメチルスルホキシド2.8gを加え、3時間撹拌する。イソプロピルエーテル300mlを加え、析出する結晶をろ取する。得られた粗結晶をメタノールから再結晶することにより、2-アミノメチル-5-[ピリダジン-3(2H)-オン-6-イル]インダン炭化水素酸塩5.11gを得る。

【0084】m. p. : >300℃

製造例5-6

対応原料化合物を製造例4-(1)及び4-(2)と同様に処理することにより、第3表記載の化合物を得る。

【0085】

【表3】

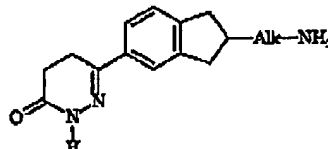
(9)

特開平9-71534

15

第3表

16

製造例 No.		
	Alk	物性値等
5	$-(CH_2)_2-$	m.p. 189 - 190 °C
6	$-(CH_2)_4-$	m.p. 153 - 155 °C

【0086】製造例7-8

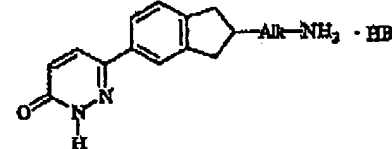
*る。

製造例5及び6で得られた化合物を製造例4-(3)と同様に処理することにより、第4表記載の化合物を得

【0087】

【表4】

第4表

製造例 No.		
	Alk	物性値等
7	$-(CH_2)_2-$	m.p. 279 - 280 °C (分解)
8	$-(CH_2)_4-$	m.p. 279 - 281 °C

【0088】製造例9

(1) 2-アミノメチル-5-[4, 5-ジヒドロピリダジン-3 (2H)-オン-6-イル] インダン6. 15 gのメタノール溶液 (60 ml) にプロパナール (1. 51 g) のメタノール溶液 (5 ml) を滴下し、室温で30分攪拌する。次いで、氷冷下、水酸化ホウ素ナトリウム1. 03 gを加え、同温で20分、室温で1時間攪拌する。メタノールを留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: クロロホルム-メタノール (15: 1)) で精製することにより、2-(プロピルアミノ) メチル-5-[4, 5-ジヒドロピリダジン-3 (2H)-オン-6-イル] インダン5. 22 gを得る。

【0089】m. p. : 82-84°C

(2) 2-(プロピルアミノ) メチル-5-[4, 5-ジヒドロピリダジン-3 (2H)-オン-6-イル] インダン5. 08 gを製造例4-(3)と同様に処理して2-プロピルアミノメチル-5-[ピリダジン-3 (2H)-オン-6-イル] インダン臭化水素酸塩 (4. 52 g) を得、次いで、10%水酸化ナトリウム水溶液で※50

30%処理することにより、2-(プロピルアミノ) メチル-5-[ピリダジン-3 (2H)-オン-6-イル] インダン3. 13 gを得る。

【0090】m. p. : 144-146°C

製造例10

製造例9-(1)と同様にして対応原料化合物から2-[2-(プロピルアミノ) エチル]-5-[4, 5-ジヒドロピリダジン-3 (2H)-オン-6-イル] インダンを得る。

【0091】m. p. : 123-124°C

製造例11

2-アミノ-5-[4, 5-ジヒドロピリダジン-3 (2H)-オン-6-イル] インダン7. 26 g及びトリエチルアミン7. 05 gの1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン懸濁液 (70 ml) に、塩化ブチリル4. 09 gのテトラヒドロフラン20 ml 溶液を滴下し、室温で4時間攪拌する。反応液を、氷水中に注ぎ、析出した結晶をろ取し、水洗、乾燥する。酢酸エチルより再結晶することにより、2-ブチリルアミノ-5-[4, 5-ジヒドロピリダジン-3 (2H)-オン-6-イル] インダン7. 47 gを得る。

(10)

特開平9-71534

17

18

【0092】m. p. : 214-215℃

*り、第5〜7表記載の化合物を得る。

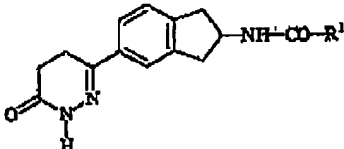



製造例12-28

【0093】

対応原料化合物を製造例11と同様に処理することによ*

【表5】

第5表

製造例 No.		
	R ¹	物性値等
12	-C ₆ H ₅	m.p. 218 - 219 °C
13	-(CH ₂) ₃ CH ₃	m.p. 210 - 211 °C
14	-CF ₃	m.p. 286 - 287 °C
15	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	m.p. 212 - 213 °C
16		m.p. 242 - 243 °C
17	-CH=CH ₂	m.p. 208 - 210 °C
18		m.p. 229 - 230 °C
19		m.p. 246 - 249 °C

【0094】

※ ※【表6】

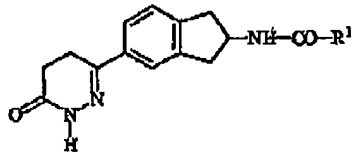






(11)

特開平9-71534

19

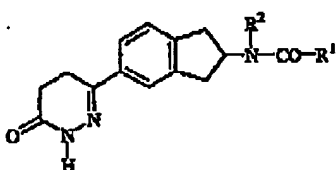

第6表

20

製造例 No.		
	R¹	物性値等
20		m.p. 248 - 250 °C
21		m.p. 269 - 285 °C
22		m.p. 232 - 235 °C
23		m.p. 204 ~ 207 °C
24		m.p. 176 - 180 °C
25		m.p. 197 - 198 °C

【0095】

* * 【表7】
第7表

製造例 No.			
	R¹	R²	物性値等
26		$-(CH_2)_2CH_3$	m.p. 150 - 152 °C
27	$-CH=CH_2$	$-(CH_2)_2CH_3$	m.p. 125 - 127 °C
28	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_2CH_3$	m.p. 105 - 106 °C

【0096】製造例29

2-アミノ-5-〔4, 5-ジヒドロピリダジン-3
(2H)-オン-6-イル〕インダン5. 13gの2-
メトキシエタノール懸濁液(60ml)にプロピルイソ
シアナート2. 38gを滴下し、室温で10分攪拌す
る。析出した結晶をろ取し、メタノール-アセトニ
トリル混液より再結晶することにより、2-(プロピルカ
ルバモイル)アミノ-5-〔4, 5-ジヒドロピリダジン-3

※-3(2H)-オン-6-イル〕インダン4. 91gを
得る。

【0097】m. p. : 214-216°C

製造例30

2-アミノ-5-〔4, 5-ジヒドロピリダジン-3
(2H)-オン-6-イル〕インダンとブチルイソシア
ナートを製造例29と同様に処理して、2-(ブチルカ
ルバモイル)アミノ-5-〔4, 5-ジヒドロピリダジ

(12)

特開平9-71534

21

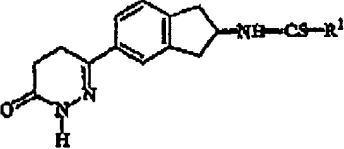

ン-3 (2H)-オン-6-イル] インダンを得る。

【0098】m. p. : 206-207℃

製造例31

2-アミノ-5-[4, 5-ジヒドロピリダジン-3 (2H)-オン-6-イル] インダンとフェニルイソシアナートを製造例29と同様に処理して、2-(フェニルカルバモイル) アミノ-5-[4, 5-ジヒドロピリダジン-3 (2H)-オン-6-イル] インダンを得る。

*
第8表

製造例 No.		
	R ¹	物性値等
32	-NH(CH ₂) ₂ CH ₃	m.p. 199 - 200 °C
33	-NH(CH ₂) ₃ CH ₃	m.p. 165 - 167 °C
34	-NH- 	m.p. 201 - 202 °C

22

*【0099】m. p. : 249-251℃

製造例32-34

2-アミノ-5-[4, 5-ジヒドロピリダジン-3 (2H)-オン-6-イル] インダンと対応するイソチオシアナートを製造例29と同様に処理して、第8表記載の化合物を得る。

【0100】

【表8】

【0101】製造例35

2-プロピルアミノ-5-[4, 5-ジヒドロピリダジン-3 (2H)-オン-6-イル] インダン4. 07g 及びトリエチルアミン2. 02gのクロロホルム溶液 (40ml) に、氷冷下、イソブチルクロロホルメート 2. 46gを加え、1時間攪拌する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去する。得られた粗結晶を酢酸エチルより再結晶することにより、2-(N-プロピル-N-イソブトキシカルボニルアミノ)-5-[4, 5-ジヒドロ

※ロピリダジン-3 (2H)-オン-6-イル] インダン 3. 75gを得る。

【0102】m. p. : 161-162℃

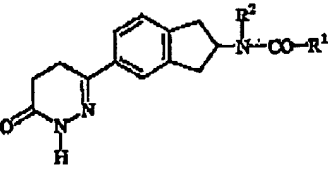


製造例35-39

対応原料化合物を製造例35と同様に処理して、第9表記載の化合物を得る。

【0103】

【表9】

第9表

製造例 No.			
	R ¹	R ²	物性値等
36	-O- 	-(CH ₂) ₂ CH ₃	m.p. 174 - 175 °C
37	-O- 	-(CH ₂) ₂ CH ₃	m.p. 115 - 117 °C
38	-O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	m.p. 173 - 175 °C
39	-OCH=CH ₂	H	m.p. 205 - 208 °C

(13)

特開平9-71534

23

24

【0104】製造例40

2-ブチルアミノ-5-〔4,5-ジヒドロピリダジン-3(2H)-オン-6-イル〕インダン4.00gの酢酸懸濁液(45ml)に25%臭化水素-酢酸溶液20mlを加え、次いで、ジメチルスルホキシド1.14mlを加え、室温で3.5時間撹拌する。臭化水素-酢酸を留去し、残渣を含水エタノールより再結晶することにより、2-ブチルアミノ-5-〔ピリダジン-3*

第10表

※(2H)-オン-6-イル〕インダン3.50gを得る。

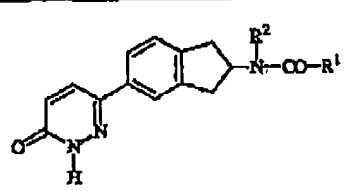



【0105】m.p.: 228-229℃

製造例41-48

対応原料化合物を製造例40と同様に処理して、第10表記載の化合物を得る。

【0106】

【表10】

製造例 No.			
	R ¹	R ²	物性値等
41	-C ₂ H ₅	H	m.p. 251-252℃
42		H	m.p. 273-274℃
43	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	m.p. 238-240℃
44		H	m.p. 263-265℃
45		-(CH ₂) ₂ CH ₃	m.p. 232-234℃
46	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃	m.p. 166-167℃
47	-NH(CH ₂) ₂ CH ₃	H	m.p. 235-236℃
48	-O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	m.p. 202-203℃

【0107】製造例49

2-アミノ-5-〔ピリダジン-3(2H)-オン-6-イル〕インダン臭化水素酸塩5.03gの酢酸エチル懸濁液(150ml)に、炭酸カリウム(4.52g)水溶液(150ml)を加え、次いで、アクリル酸クロリド3.0gのテトラヒドロフラン溶液(50ml)を氷冷下に滴下し、3時間撹拌する。析出する結晶をろ取し、水洗、乾燥後、メタノール-アセトニトリルから再結晶することにより、2-アクリロイルアミノ-5-〔ピリダジン-3(2H)-オン-6-イル〕インダン 40

3.69gを得る。

【0108】m.p.: 235-237℃

製造例50

2-アミノ-5-〔ピリダジン-3(2H)-オン-6-イル〕インダン臭化水素酸塩とビニルクロロホルマートを製造例49と同様に処理して、2-ビニルオキシカルボニルアミノ-5-〔ピリダジン-3(2H)-オン-6-イル〕インダンを得る。

【0109】m.p.: 205-206℃

製造例51

※2-プロピルアミノ-5-〔ピリダジン-3(2H)-オン-6-イル〕インダン臭化水素酸塩3.00gのジクロロメタン懸濁液(30ml)に、トリエチルアミン2.01gを加え、20分撹拌する。フェニルクロホルマート1.66gを加え、室温で2時間撹拌する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去する。得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶することにより、2-(N-プロピル-N-フェノキシカルボニルアミノ)-5-〔ピリダジン-3(2H)-オン-6-イル〕インダン3.47gを得る。

【0110】m.p.: 140-141℃

製造例52

2-プロピルアミノ-5-〔ピリダジン-3(2H)-オン-6-イル〕インダン臭化水素酸塩とイソブチルクロホルマートを製造例51と同様に処理して、2-(N-プロピル-N-イソブトキシカルボニルアミノ)-5-〔ピリダジン-3(2H)-オン-6-イル〕インダンを得る。

【0111】m.p.: 178-179℃

※50 製造例53

(14)

特開平9-71534

25

2-アミノ-5-〔ピリダジン-3(2H)-オン-6-イル〕インダン臭化水素酸塩3.04gの2-メトキシエタノール懸濁液(60ml)にトリエチルアミン2.0gを加え、10分間攪拌し、次いで、プロピルイソチオシアナート2.33gを滴下し、50℃で7時間攪拌する。冷却後、反応液に水(100ml)-イソプロピルエーテル(300ml)を加えて攪拌し、析出した結晶をろ取、水洗、乾燥する。得られた結晶をエタノールより再結晶することにより、2-〔(プロピル)チオカルバモイル〕アミノ-5-〔ピリダジン-3(2H)-オン-6-イル〕インダン4.53gを得る。

【0112】m. p. : 197-199℃

製造例54

2-アミノメチル-5-〔ピリダジン-3(2H)-オン-6-イル〕インダン臭化水素酸塩3.50gの酢酸*

第11表

26

*エチル懸濁液(100ml)に炭酸カリウム(3.30g)水溶液(100ml)を加え、次いで、氷冷下、塩化ブチリル2.30gのテトラヒドロフラン溶液(30ml)を加え、3時間攪拌する。析出した結晶をろ取し、水洗、乾燥後、メタノールより再結晶することにより、2-〔(ブチルアミノ)メチル-5-〔ピリダジン-3(2H)-オン-6-イル〕インダン2.75gを得る。

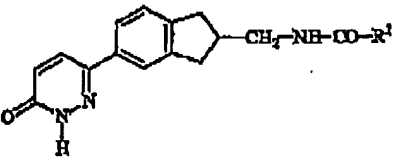

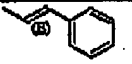



【0113】m. p. : 204-205℃

10 製造例55-64

対応原料化合物を製造例54と同様に処理することにより、第11表〜第12表記載の化合物を得る。

【0114】

【表11】

製造例 No.		
	R ¹	物性値等
55	-CH=CH ₂	m.p. 202 - 204 °C
56		m.p. 226 - 227 °C
57		m.p. 238 - 240 °C
58		m.p. 245 - 248 °C
59		m.p. 247 - 248 °C
60		m.p. 199 - 194 °C
61	-O(CH ₂) ₂ CH ₃	m.p. 172 - 173 °C

【0115】

※ ※ 【表12】

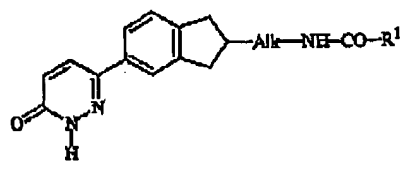
(15)

特開平9-71534

27

第12表

28

製造例 No.				
	R ¹	Alk	物性値等	
	62	-OCH=CH ₂	-(CH ₂) ₂ -	m.p. 181 - 182 °C
	63	-CH=CH ₂	-(CH ₂) ₄ -	m.p. 170 - 171 °C
	64	-O(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	m.p. 129 - 130 °C

【0116】製造例65

2-アミノメチル-5-〔ピリダジン-3(2H)-オン-6-イル〕インダン臭化水素酸塩3.06g及び3-メチルクロトン酸1.15gのジメチルホルムアミド懸濁液(80ml)に、氷冷下、ジエチルアミン2.89gのジメチルホルムアミド溶液(20ml)を滴下し、同温で2.5時間攪拌する。反応液を氷水中に注ぎ、析出する結晶をろ取する。得られた結晶を、水洗、乾燥後、酢酸エチル-メタノールから再結晶することにより、2-〔(3-メチルクロトノイル)アミノ〕メチル-5-〔ピリダジン-3(2H)-オン-6-イル〕インダン2.45gを得る。

【0117】m. p. : 204-205°C

製造例66

2-アミノメチル-5-〔ピリダジン-3(2H)-オン-6-イル〕インダン臭化水素酸塩2.70gの2-メトキシエタノール懸濁液(40ml)にトリエチルアミン1.05gを加え、室温で10分間攪拌する。アリルイソシアナート1.10gを加え、室温で1.5時間攪拌する。氷水中に注ぎ、析出する結晶をろ取する。得られた結晶を水洗、乾燥後、メタノールから再結晶することにより、2-〔(アリルカルバモイル)アミノ〕メチル-5-〔ピリダジン-3(2H)-オン-6-イル〕インダン2.35gを得る。

【0118】m. p. : 208-209°C

*製造例67

対応原料化合物とプロピルイソチオシアナートを製造例66と同様に処理することにより、2-〔2-〔(プロピル)チオカルバモイルアミノ〕エチル〕-5-〔ピリダジン-3(2H)-オン-6-イル〕インダンを得る。

【0119】m. p. : 155-157°C

製造例68

2-アミノメチル-5-〔4,5-ジヒドロピリダジン-3(2H)-オン-6-イル〕インダン1.57gの1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン懸濁液(15ml)にトリエチルアミン1.47gを加え、室温で10分間攪拌する。次いで、塩化ブチリル0.83gのテトラヒドロフラン溶液(8ml)を滴下し、1時間攪拌する。反応液を氷水中に注ぎ、析出する結晶をろ取する。得られた結晶を水洗、乾燥後、酢酸エチル-メタノールから再結晶することにより、2-(ブチルアミノ)メチル-5-〔4,5-ジヒドロピリダジン-3(2H)-オン-6-イル〕インダン1.47gを得る。

【0120】m. p. : 172-173°C

製造例69-72

対応原料化合物を製造例68と同様に処理することにより、第13表記載の化合物を得る。

【0121】

*40 【表13】

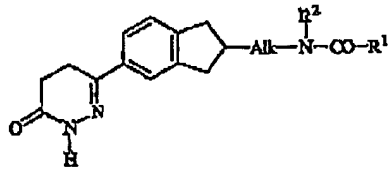
(16)

特開平9-71534

29

第13表

30

製造例 No.				
	R ¹	R ²	Alk	物性値等
69	-CH=CH ₂	H	-CH ₂ -	m.p. 198 - 200 °C
70	-O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	-CH ₂ -	m.p. 140 - 141 °C
71	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	m.p. 89 - 90 °C
72	-O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	-(CH ₂) ₄ -	m.p. 110 - 111 °C

【0122】製造例73

2-(ブチルアミノ)メチル-5-[4,5-ジヒドロ
ピリダジン-3(2H)-オン-6-イル]インダン
3.13gの酢酸エチル溶液(20ml)に30%臭化水素
-酢酸25ml及びジメチルスルホキシド1mlを加
え、室温で3時間攪拌する。ジイソアロピルエーテルを
加え、析出する結晶をろ取、水洗、乾燥後、メタノール
から再結晶することにより、2-(ブチルアミノ)メチル

*チル-5-(ピリダジン-3(2H)-オン-6-イ
ル]インダン2.80gを得る。

【0123】m. p. : 204-205 °C

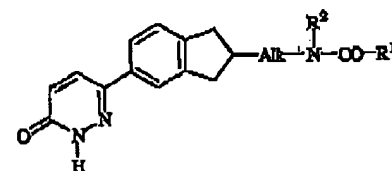
製造例74-77

対応原料化合物を製造例73と同様に処理することによ
り、第14表記載の化合物を得る。

【0124】

【表14】

第14表

製造例 No.				
	R ¹	R ²	Alk	物性値等
74	-CH=CH ₂	H	-CH ₂ -	m.p. 202 - 204 °C
75	-O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	-CH ₂ -	m.p. 172 - 173 °C
76	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	m.p. 122 - 124 °C
77	-O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	-(CH ₂) ₄ -	m.p. 129 - 130 °C

【0125】製造例78-88

対応原料化合物を製造例11と同様に処理することによ
り、第15表~第16表記載の化合物を得る。

※

※【0126】

【表15】

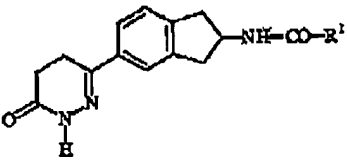
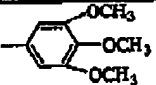


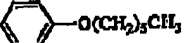




(17)

特開平9-71534

31

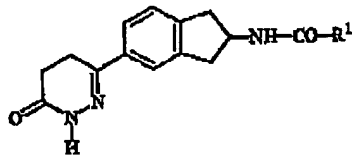
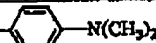
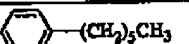

第15表

32

製造例 No.		
	R ¹	物性値等
78		m.p. 225 - 228 °C
79		m.p. 265 - 267 °C
80		m.p. 227 - 229 °C
81		m.p. 233 - 235 °C
82		m.p. 287 - 259 °C
83		m.p. 298 - 300 °C
84		m.p. 243 - 248 °C
85		m.p. 222 - 225 °C

【0127】

30【表16】
第16表

製造例 No.		
	R ¹	物性値等
86		m.p. 262 - 269 °C
87		m.p. 230 - 232 °C
88		m.p. 182 - 194 °C

【0128】製造例89

(1) 2-アミノ-5-[4,5-ジヒドロピリダジン-3(2H)-オン-6-イル]インダン8.41gを※50

※エタノール1400mlに溶かし、(+)カンファースルホン酸8.52gを加える。得られた塩を数回エタノールより再結晶することにより、光学活性2-アミノ-

(18)

特開平9-71534

33

5-[4, 5-ジヒドロピリダジン-3 (2H)-オン-6-イル] インダン・(+)-カンファースルホン酸塩 5.20 g を得る。

【0129】m. p. : 256-257°C (分解)

$[\alpha]_D^{20}$ -13.4° (c=1.00, H₂O)

(2) 上記(1)の母液を全て回収し、炭酸カリウム水溶液で中和し、エタノールを留去する。残渣を酢酸エチルで抽出した後、溶媒を留去する。残渣 5.23 g をエタノール 1000 ml に溶かし、(-)カンファースルホン酸 5.29 g を加え、得られた塩を数回エタノールより再結晶することにより、光学活性 2-アミノ-5-[4, 5-ジヒドロピリダジン-3 (2H)-オン-6-イル] インダン・(-)-カンファースルホン酸塩 4.99 g を得る。

【0130】m. p. : 257-258°C (分解)

$[\alpha]_D^{20}$ +13.1° (c=1.00, H₂O)

(3) 光学活性 2-アミノ-5-[4, 5-ジヒドロピリダジン-3 (2H)-オン-6-イル] インダン・(-)-カンファースルホン酸塩 138.8 g を温水 1.65 l に溶解し、冷却水酸化ナトリウム 13.05 g/水 130 ml を滴下し、2時間放冷する。析出する結晶をろ取し、乾燥後、メタノールより再結晶することにより (+)-2-アミノ-5-[4, 5-ジヒドロピリダジン-3 (2H)-オン-6-イル] インダン 66.6 g を得る。

【0131】m. p. : 197-198°C

$[\alpha]_D^{20}$ +35.9° (c=1.00, ジメチルホルムアミド)

(4) 本品 4.50 g のテトラヒドロフラン懸濁液 100 ml にプロパナール 1.26 g の THF 溶液 20 ml を滴下し、室温で 3.5 時間攪拌する。次いで反応混合物を氷冷下、NaBH₄ 1.48 g と酢酸 8.94 g より調整した水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム [NaB(OAc)₃·H₂O] のテトラヒドロフラン懸濁液 100 ml に滴下し、1 時間攪拌する。反応溶液を 4 分の 1 量まで濃縮し、氷水中に注ぎ、中和後、クロロホルム抽出する。有機層は、水洗、乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶媒：クロロホルム：メタノール (15:1)〕で精製し、得られた結晶を酢酸エチルより再結晶することにより、(+)-2-アミノ-5-[4, 5-ジヒドロピリダジン-3 (2H)-オン-6-イル] インダン 4.14 g を得る。

【0132】m. p. : 137-138°C

$[\alpha]_D^{20}$ +24.1° (c=1.00, CHCl₃)

(5) 本品を製造例 11 と同様に処理することにより、(+)-2-(N-プロピル-N-ブチルアミノ)-5-[4, 5-ジヒドロピリダジン-3 (2H)-オン-6-イル] インダンを得る。

34

【0133】m. p. : 103-105°C

$[\alpha]_D^{20}$ +13.3° (c=1.00, メタノール)

製造例 90

(+)-2-(N-プロピル-N-ブチルアミノ)-5-[4, 5-ジヒドロピリダジン-3 (2H)-オン-6-イル] インダンを製造例 40 と同様に処理することにより、(+)-2-(N-プロピル-N-ブチルアミノ)-5-[ピリダジン-3 (2H)-オン-6-イル] インダンを得る。

【0134】m. p. : 159-160°C

$[\alpha]_D^{20}$ +16.3° (c=1.00, メタノール)

製造例 91

(1) 水素化アルミニウムリチウム 5.7 g をテトラヒドロフラン 100 ml に懸濁し、次いで、2-(プロピオニルアミノ) インダン 18.9 g のテトラヒドロフラン溶液 150 ml を滴下し、2 時間加熱還流する。冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液で過剰の水素化アルミニウムリチウムを処理し、不溶物をろ過する。ろ液を濃縮し、残渣にクロロホルムを加え、水洗、乾燥後、溶媒を留去することにより、2-(プロピルアミノ) インダン 17.5 g を得る。

【0135】本品 17.5 g、トリエチルアミン 12.12 g をテトラヒドロフラン 200 ml に溶かし、冷却下クロロ炭酸メチル 17.8 g を滴下する。室温で 2 時間攪拌した後、テトラヒドロフランを留去し、残渣に酢酸エチルを加え、水洗、乾燥後、溶媒を留去することにより、2-(N-メトキシカルボニル-N-プロピルアミノ) インダン 21.6 g を得る。

【0136】IR (neat) cm⁻¹ : 1660

MS (m/z) : 233 (M⁺)

(2) 本品 21.6 g、メチルスルホニルクロリド (メチル水素スルホナート 24.68 g とオキサリルクロリド 23.75 g より調製) のジクロロメタン 300 ml 溶液に、氷冷下、無水塩化アルミニウム 59.85 g を加え、室温で、2 時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、有機層を分取し、水洗、乾燥後、溶媒を留去することにより、2-(N-メトキシカルボニル-N-プロピルアミノ)-5-(3-メトキシカルボニルプロピオニル) インダン 33.72 g を得る。

【0137】本品 33.72 g のキシレン 400 ml 溶液にヒドラジン 1 水和物 12.75 g と酢酸 24 ml を加え、4 時間加熱還流する。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出、水洗、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をジソプロピルエーテル-ヘキサン混液中で固化させることにより、2-(N-メトキシカルボニル-N-プロピルアミノ)-5-[4, 5-ジヒドロピリダジン-3 (2H)-オン-6-イル] インダン 28.96 g を得る。

50

(19)

特開平9-71534

35

36

【0138】IR (neat) cm^{-1} : 3200、1680、1660MS (m/z): 329 (M^+)

製造例92-98

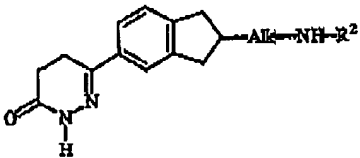
対応原料化合物を製造例4-(1)及び4-(2)と同*

第17表

* 様に処理することにより、第17表記載の化合物を得る。

【0139】

【表17】

製造例 No.			
	Alk	R ²	物性値等
92	-(CH ₂) ₁ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	製造例9-(1)のものと一致
93	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	製造例10のものと一致
94	-(CH ₂) ₃ -	H	m.p. 163 - 165 °C
95	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	m.p. 109 - 110 °C
96	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	m.p. 94 - 98 °C
97	-(CH ₂) ₅ -	H	m.p. 130 - 131 °C
98	-(CH ₂) ₆ -	H	m.p. 138 - 138 °C

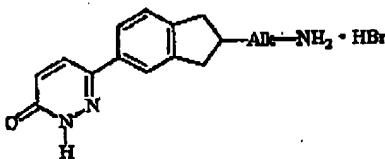
【0140】製造例99-101

対応原料化合物を製造例4-(3)と同様に処理することにより、第18表記載の化合物を得る。

*
第18表

※【0141】

【表18】

製造例 No.		
	Alk	物性値等
99	-(CH ₂) ₃ -	m.p. >300 °C
100	-(CH ₂) ₅ -	m.p. 282 - 283 °C (分解)
101	-(CH ₂) ₆ -	m.p. 288 - 289 °C (分解)

【0142】製造例102-104

対応原料化合物を製造例9-(2)と同様に処理することにより、第19表記載の化合物を得る。

★

★【0143】

【表19】

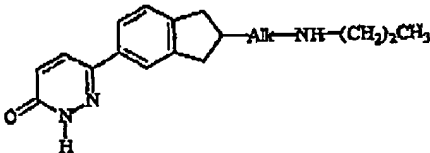
(20)

特開平9-71534

37

第19表

38

製造例 No.		
	Alk	物性値等
102	$-(CH_2)_2-$	m.p. 155 - 156 °C
103	$-(CH_2)_3-$	m.p. 157 - 158 °C
104	$-(CH_2)_4-$	m.p. 127 - 129 °C

【0144】製造例105-122

*【0145】

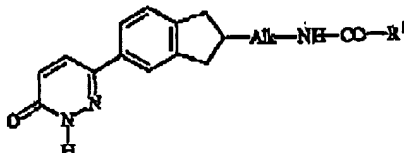




対応原料化合物を製造例54と同様に処理することによ

【表20】

り、第20表~第22表記載の化合物を得る。

*

第20表

製造例 No.			
	R ¹	Alk	物性値等
105	-CH=CH ₂	-(CH ₂) ₂ -	m.p. 191 - 192 °C
106	-CH=CH ₂	-(CH ₂) ₃ -	m.p. 181 - 183 °C
107	-CH=CH ₂	-(CH ₂) ₅ -	m.p. 182 - 183 °C
108	-CH=CH ₂	-(CH ₂) ₅ -	m.p. 152 - 154 °C
109		-(CH ₂) ₂ -	m.p. 245 - 246 °C
110		-(CH ₂) ₂ -	m.p. 172 - 174 °C
111		-(CH ₂) ₃ -	m.p. 186 - 188 °C
112		-(CH ₂) ₄ -	m.p. 182 - 189 °C

【0146】

※ ※【表21】

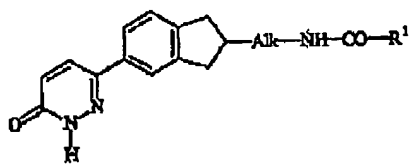



(21)

特開平9-71534

39

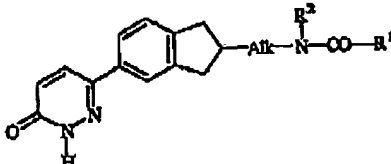

40

第21表

製造例 No.			
	R ¹	Alk	物性値等
113		-(CH ₂) ₆ -	m.p. 156 - 156 °C
114		-(CH ₂) ₈ -	m.p. 179 - 180 °C
115	-CH ₃	-(CH ₂) ₃ -	m.p. 168 - 170 °C
116	-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	m.p. 171 - 172 °C
117	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ -	m.p. 166 - 158 °C
118		-(CH ₂) ₃ -	m.p. 190 - 192 °C
119	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₃ -	m.p. 188 - 191 °C

【0147】

* * 【表22】
第22表

製造例 No.				
	R ¹	R ²	Alk	物性値等
120	-CH=CH ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	m.p. 113 - 115 °C
121		-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	m.p. 110 - 112 °C
122	-CH=CH ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ -	m.p. 107 - 108 °C

【0148】製造例123-157

※【0149】

対応原料化合物を製造例65と同様に処理することによ 40 【表23】

り、第23表〜第28表記載の化合物を得る。

※

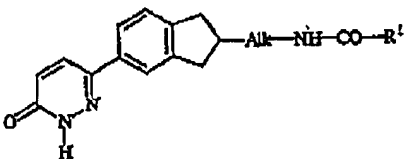




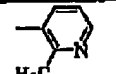
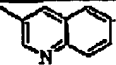


(22)

特開平9-71534

41

第23表

42

製造例 No.			
	R ¹	Alk	物性値等
123		-(CH ₂) ₂ -	製造例110のものと一致
124		-(CH ₂) ₂ -	m.p. 218 - 220 °C
125		-(CH ₂) ₂ -	m.p. 205 - 207 °C
126		-(CH ₂) ₂ -	m.p. 177 - 178 °C
127		-(CH ₂) ₂ -	m.p. 208 - 209 °C
128		-(CH ₂) ₂ -	m.p. 231 - 232 °C
129		-(CH ₂) ₂ -	m.p. 224 - 225 °C
130		-(CH ₂) ₂ -	m.p. 234 - 236 °C (分解)

【0150】

* * 【表24】

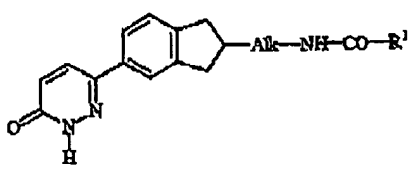






(23)

特開平9-71534

43

第24表

44

製造例 No.			
	R ¹	Alk	物性値等
131		-(CH ₂) ₂ -	m.p. 218 - 220 °C
132		-(CH ₂) ₄ -	m.p. 164 - 165 °C
133	-CH=CH-CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	m.p. 162 - 164 °C
134	-CH=CH-CH=CH ₂	-(CH ₂) ₄ -	m.p. 193 - 195 °C
135		-(CH ₂) ₂ -	m.p. 207 - 208 °C
136		-(CH ₂) ₂ -	m.p. 189 - 190 °C
137		-(CH ₂) ₂ -	m.p. 213 - 214 °C
138		-(CH ₂) ₂ -	m.p. 270 - 271 °C

【0151】

* 30 * 【表25】

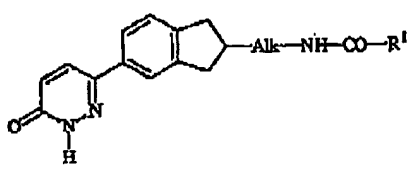
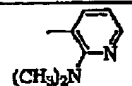
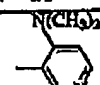
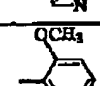
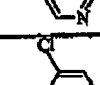
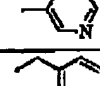
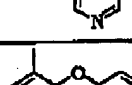
(24)

特開平9-71534

45

第25表

46

製造例 No.			
	R¹	Alk	物性値等
139		-(CH₂)₂-	m.p. 173 - 175 °C
140		-(CH₂)₂-	m.p. 237 - 240 °C
141		-(CH₂)₂-	m.p. 198 - 200 °C (分解)
142		-(CH₂)₂-	m.p. 181 - 182 °C
143		-(CH₂)₂-	m.p. 195 - 197 °C
144		-(CH₂)₂-	m.p. 231 - 232 °C

【0152】

* 30 * 【表26】

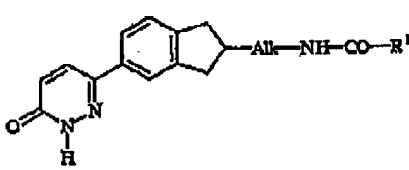

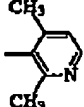

(25)

特開平9-71534

47

第26表

48

製造例 No.			
	R ¹	Alk	物性値等
145		-(CH ₂) ₂ -	m.p. 248 - 250 °C (分解)
146		-(CH ₂) ₂ -	m.p. 184 - 185 °C
147		-(CH ₂) ₂ -	m.p. 221 - 222 °C

【0159】

* * 【表27】

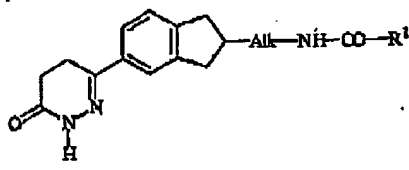







(26)

特開平9-71534

49

第27表

50

製造例 No.			
	R ¹	Alk	物性値等
148		-(CH ₂) ₂ -	m.p. 171 ~ 173 °C
149		-(CH ₂) ₂ -	m.p. 190 ~ 192 °C
150		-(CH ₂) ₂ -	m.p. 247 ~ 248 °C
151		-(CH ₂) ₃ -	m.p. 161 ~ 163 °C
152		-(CH ₂) ₂ -	m.p. 191 ~ 192 °C
153		-(CH ₂) ₂ -	m.p. 148 ~ 150 °C
154		-(CH ₂) ₂ -	m.p. 171 ~ 172 °C

【0154】

* * 【表28】

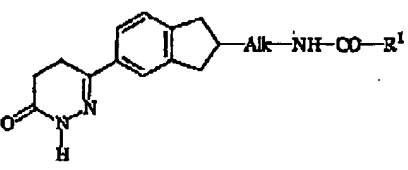
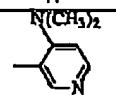
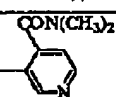
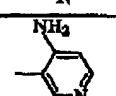
(27)

特開平9-71534

51

第28表

52

製造例 No.			
	R¹	Alk	物性値等
155		-(CH₂)₂-	m.p. 201 - 202 °C
158		-(CH₂)₂-	m.p. 167 - 168 °C
157		-(CH₂)₂-	m.p. 252 - 254 °C (分解)

【0155】製造例158-159

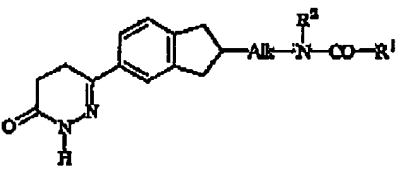
* 【0156】

対応原料化合物を製造例68と同様に処理することによ

【表29】

り、第29表記載の化合物を得る。

*
第29表

製造例 No.				
	R¹	R²	Alk	物性値等
158	-CH=CH₂	H	-(CH₂)₆-	m.p. 175 - 176 °C
159	-CH₂CH(CH₃)₂	H	-(CH₂)₆-	m.p. 195 - 197 °C

【0157】製造例160

対応原料化合物を製造例65と同様に処理することによ

り、2-[2-(2-メチルアミノピリジン-3-イル
カルボニルアミノ)エチル]-5-(ピリダジン-3
(2H)-オン-6-イル)インダンを得る。

【0158】製造例161

対応原料化合物を製造例11と同様に処理することによ※

※り、2-[2-(4-メチルピリジン-3-イルカルボ
ニルアミノ)エチル]-5-[4,5-ジヒドロピリダ
ジン-3(2H)-オン-6-イル)インダンを得て、
次いでこれを製造例40と同様に処理することにより2
-[2-(4-メチルピリジン-3-イルカルボニルア
ミノ)エチル]-5-[ピリダジン-3(2H)-オン
-6-イル)インダンを得る。

(28)

特開平9-71534

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
C07D 405/12	237		C07D 405/12	237
409/12	237		409/12	237

(72)発明者 奥村 文和
埼玉県南埼玉郡白岡町小久喜675-1-C
403